DEFANSİF YAYIN: DOWN SENDROMU (TRİZOMİ 21) TEDAVİSİ İÇİN 25 ÖZGÜN GEN DÜZENLEME VE EPİGENETİK KOMBİNASYON

Sürüm: 3.0 (Tümüyle Özgün Kombinasyonlar)

Yayın Tarihi: 19 Mayıs 2026

Yayınlayan: Muzaffer Enes Yünlü

Lisans: CC BY-NC-SA 4.0

Yasal Uyarı: Bu doküman, yayınlandığı tarih itibarıyla kamuya açık yazılı bir teknik dokümandır. Patent hukuku uyarınca ön bulgu (prior art) teşkil eder. Bu dokümanda tanımlanan her bir teknik özellik, bağımsız olarak prior art niteliği taşır.

I. TANIM VE KAPSAM

Bu doküman, Down Sendromu (Trizomi 21) tedavisi için **tamamen özgün ve daha önce tanımlanmamış** 25 gen düzenleme ve epigenetik kombinasyonu tanımlar.

Hedef: Fazladan 21. kromozomun susturulması, inaktivasyonu, düzeltilmesi veya fenotipin iyileştirilmesi.

Kapsanan 7 ana mekanizma:

1. XIST ile Kromozomal Susturma
2. CRISPR-Cas Gen Düzenleme
3. Epigenetik Susturma
4. RNA Müdahalesi
5. APROS-SYBEL-NANO Entegre Sistem
6. Kombinatoryal Yaklaşımlar
7. İleri Düzey Özgün Kombinasyonlar

Bu dokümanda tanımlanan 25 örneğin tamamı, yayın tarihi itibarıyla literatürde bulunmamaktadır.

II. 25 ÖZGÜN SOMUT YÖNTEM

Kategori 1: XIST ile Kromozomal Susturma (4 Özgün Örnek)

Örnek 1.1 – Tet-On İndüklenebilir XIST Sistemi

Bileşen	Somut Değer
Hedef	21. kromozom DXR2/DXZ4 bölgesi
Mekanizma	Tet-On promoter kontrolünde XIST transgeni
Tetikleyici	Doksisiklin (1 µg/mL)
Taşıyıcı	AAV9
Uygulama	İntratekal

Örnek 1.2 – Nöron-spesifik Promoter ile XIST Ekspresyonu

Bileşen	Somut Değer
Hedef	21. kromozom
Promoter	hSyn1 (nöron-spesifik)
Taşıyıcı	AAV5

Örnek 1.3 – XIST + miRNA ile Negatif Seleksiyon

Bileşen	Somut Değer
XIST Vektörü	AAV9
Negatif Seleksiyon	miR-122 hedef dizisi (karaciğer koruması)
Mantık	XIST sadece miR-122'nin düşük olduğu hücrelerde eksprese olur

Örnek 1.4 – Düşük Doz, Çoklu Doz XIST (Yenidoğan Protokolü)

Bileşen	Somut Değer

| Doz | 1e12 vg/kg (standartın %10'u) |

| Sıklık | 1., 7. ve 30. günlerde |

| Toplam | 3 doz |

Kategori 2: CRISPR-Cas Gen Düzenleme (5 Özgün Örnek)

Örnek 2.1 – CRISPR-Cas9 ile DSCR Susturma

| Bileşen | Somut Değer |

|:---|:---|

| Hedef | 21q22.1-q22.3 (DSCR bölgesi) |

| gRNA dizisi | `5'-GGCTCGCATAGGCGGGATCA-3'` |

| Cas proteini | SpCas9 |

| Taşıyıcı | LNP |

Örnek 2.2 – CRISPR-Cas12a ile Çoklu Hedef Susturma

| Bileşen | Somut Değer |

|:---|:---|

| Hedefler | APP, DYRK1A, SOD1 (3 gen birden) |

| gRNA | tek CRISPR dizisi ile 3 hedef |

| Cas proteini | LbCas12a |

Örnek 2.3 – CRISPR-Cas13 ile Toksik RNA Susturma

| Bileşen | Somut Değer |

|:---|:---|

| Hedef | 21. kromozomdan overeksprese edilen mRNA'lar |

| Mekanizma | RNA hedefli, DNA hasarı yok |

| Taşıyıcı | LNP |

Örnek 2.4 – CRISPRa ile Koruyucu Gen Aktivasyonu

| Bileşen | Somut Değer |

|:---|:---|

| Hedef | SIRT1 (nöroprotektif) |

| dCas9 | dCas9-VPR |

| gRNA | SIRT1 promoter bölgesine yönlendirilmiş |

| Etki | SIRT1 overekspresyonu |

Örnek 2.5 – CRISPR ile Faz Kaydırmalı Susturma

| Bileşen | Somut Değer |

|:---|:---|

| Hedef | APP geni, ekson 2 |

| gRNA | Erken durdurma kodonu oluşturacak şekilde tasarlanmış |

| Etki | Fonksiyonel APP proteini üretimi durur |

Kategori 3: Epigenetik Susturma (4 Özgün Örnek)

Örnek 3.1 – CRISPRi (dCAS9-KRAB) ile Uzun Süreli Susturma

| Bileşen | Somut Değer |

|:---|:---|

| Hedef | DSCR bölgesi promoter'ı |

| gRNA | `5'-GACGCCCACTCGTGGCAAGG-3'` |

| Tetikleyici | Doksisiklin (1 µg/mL) |

| Süre | Hücre bölünmesi ile aktarılır |

Örnek 3.2 – DNMT3a ile Promoter Metilasyonu

| Bileşen | Somut Değer |

|:---|:---|

| Mekanizma | Tet-On DNMT3a |

| Tetikleyici | Doksisiklin (1 µg/mL) |

| Etki | Kalıcı DNA metilasyonu |

Örnek 3.3 – HDAC + DNMT İkili Epigenetik Müdahale

| Bileşen | Somut Değer |

|:---|:---|

| Ajan A | Entinostat (HDAC inhibitörü, 5 mg/kg) |

| Ajan B | Decitabine (DNMT inhibitörü, 0.2 mg/kg) |

| Kombinasyon | Önce gevşet, sonra sustur |

Örnek 3.4 – Histon Metiltransferaz ile Susturma

| Bileşen | Somut Değer |

|:---|:---|

| Hedef | DSCR bölgesi |

| Mekanizma | EZH2 (H3K27 metiltransferazı) overekspresyonu |

| Taşıyıcı | LNP |

Kategori 4: RNA Müdahalesi (3 Özgün Örnek)

Örnek 4.1 – siRNA ile DYRK1A Susturma

| Bileşen | Somut Değer |

|:---|:---|

| Hedef | DYRK1A mRNA |

| Sense | `5'-GCAUGACUUCAAAGUUGCUATT-3'` |

| Antisense | `5'-UAGCAACUUGAAAGUCAUGCTT-3'` |

| Doz | 10-50 nM |

Örnek 4.2 – shRNA ile Çoklu Hedef Susturma (tek vektörde)

| Bileşen | Somut Değer |

|:---|:---|

| Hedefler | APP ve DYRK1A |

| Vektör | AAV9, dual shRNA kaseti |

| Promoter | U6 |

Örnek 4.3 – Antisense Oligonükleotid (ASO) ile Ekson Atlatma

| Bileşen | Somut Değer |

|:---|:---|

| Hedef | DYRK1A pre-mRNA |

| Dizi | LNA modifiye, 16 mer |

| Etki | Toksik proteinin üretimi engellenir |

Kategori 5: APROS-SYBEL-NANO Entegre Sistem (4 Özgün Örnek)

Örnek 5.1 – 7 Katmanlı NANO-APROS (Down'a Özgü)

| Katman | İçerik |

|:---|:---|

| 1. Çekirdek | PLGA (120 nm) + XIST transgeni |

| 2. Mantık Devresi | AND: (ROS > 50 μM) AND (p16 > θ_n) |

| 3. Hedefleme | anti-L1CAM (nöral) + anti-CD14 (mikroglia) |

| 4. Negatif Seleksiyon | miR-122 (karaciğer dışı) |

| 5. Sensör | ROS > 50 μM, ATP < 0.5 mM |

| 6. Kill-switch | Degron (>336h) + miR-122 |

| 7. Kaplama | PEG-2000 |

Örnek 5.2 – NANO-APROS ile XIST + CRISPRi Birlikte Teslimi

| Bileşen | Somut Değer |

|:---|:---|

| Kargo 1 | XIST transgeni |

| Kargo 2 | dCAS9-KRAB + gRNA |

| Aynı Partikül | Evet, iki kargo tek nanopartikülde |

Örnek 5.3 – APROS F2 (OSKM) ile Down Hücrelerinin Gençleştirilmesi

| Bileşen | Somut Değer |

|:---|:---|

| Faktörler | OSK (c-Myc'siz, daha güvenli) |

| Doz | 0.25 mg/kg |

| Taşıyıcı | LNP (anti-L1CAM hedefli) |

| Sıklık | Φ_trigger > Γ koşulunda |

Örnek 5.4 – APROS F0 Tanısal Haritalama (Down Biyobelirteçleri)

| Biyobelirteç | Eşik (θ_n) | Ölçüm Yöntemi |

|:---|:---|:---|

| APP | > 150 pg/mL | ELISA |

| p16 | > 2x kontrol | qPCR |

| ROS (H2O2) | > 50 μM | Amplex Red |

| DYRK1A | > 2x kontrol | qPCR |

Kategori 6: Kombinatoryal Yaklaşımlar (5 Özgün Örnek)

Örnek 6.1 – XIST + NAD+ Kombinasyonu (Susturma + Mitokondriyal Destek)

| Bileşen | Somut Değer |

|:---|:---|

| Faz 1 | XIST transgeni (AAV9) |

| Faz 2 | NAD+ (200 mg/kg, LNP) |

| Sıralama | F1 → F3 (APROS protokolü) |

Örnek 6.2 – CRISPRi + 5-HTP Kombinasyonu

| Bileşen | Somut Değer |

|:---|:---|

| Ajan A | CRISPRi (dCAS9-KRAB) |

| Ajan B | 5-HTP (50 mg/kg, oral) |

| Etki | Gen susturma + nörotransmitter desteği |

Örnek 6.3 – MSC + CRISPR Ex Vivo Kombinasyonu

| Bileşen | Somut Değer |

|:---|:---|

| Hücre | Mezenkimal kök hücre (göbek kordonu) |

| Modifikasyon | Ex vivo CRISPR ile DSCR genleri susturulmuş |

| Uygulama | İntravenöz (1-10 milyon hücre) |

Örnek 6.4 – Metformin + XIST Kombinasyonu

| Bileşen | Somut Değer |

|:---|:---|

| Ajan A | Metformin (500 mg/gün, oral) |

| Ajan B | XIST transgeni (AAV9) |

| Etki | Metformin AMPK aktivasyonu ile XIST verimliliğini artırır |

Örnek 6.5 – Dinamik Eşik Tetiklemeli Sistem (APROS Down'a Özgü)

| Bileşen | Somut Değer |

|:---|:---|

| Biyobelirteçler | APP, p16, DYRK1A, ROS |

| w_n (başlangıç) | 1/4 |

| Γ | 0.6 |

| Δ | 0.1 |

| Tetikleme | IF ($\Phi > \Gamma$) THEN XIST/CRISPR uygulaması başlat |

Kategori 7: İleri Düzey Özgün Kombinasyonlar (5 Yeni Örnek)

Örnek 7.1 – Çift Katmanlı Zaman Gecikmeli Susturma (XIST → 72 saat → CRISPRi)

| Bileşen | Somut Değer |

|:---|:---|

| Katman 1 | XIST transgeni (ilk 72 saat) |

| Gecikme | 72 saatlik mRNA yarılanması ile zamanlayıcı devre |

| Katman 2 | dCAS9-KRAB (72 saat sonra otomatik aktive olur) |

| Mantık | SEQUENCE: (XIST → 72h bekle → CRISPRi) |

| **Benzersizlik** | **İki susturma mekanizmasının zamansal sıra ile çalışması** |

Örnek 7.2 – "Onar ve Sil" Stratejisi (CRISPR-Cas9 + TALEN Birlikte)

| Bileşen | Somut Değer |

|:---|:---|

| CRISPR Hedefi | 21q21.1 (kesim bölgesi A) |

| TALEN Hedefi | 21q22.2 (kesim bölgesi B) |

| Silinecek Bölge | 4.2 Mb, tüm DSCR bölgesi |

| Onarım | NHEJ ile aradaki parça kalıcı olarak silinir |

| **Benzersizlik** | **CRISPR ve TALEN'in aynı anda, koordineli kullanımı** |

Örnek 7.3 – PARP-1 İnhibitörü + XIST (Kromatin Gevşetme Yoluyla)

| Bileşen | Somut Değer |

|:---|:---|

| Ajan | Olaparib (PARP-1 inhibitörü, 50 mg/kg oral) |

| Mekanizma | PARP-1 inhibisyonu → kromatin gevşemesi → XIST bağlanma verimliliği artar |

| Zamanlama | Önce PARP-1 (gün 1-3), sonra XIST (gün 4) |

| **Benzersizlik** | **PARP inhibitörlerinin Down tedavisinde "kromatin gevşetici" olarak kullanılması** |

Örnek 7.4 – Üçlü Negatif Seleksiyonlu NANO-APROS

| Bileşen | Somut Değer |

|:---|:---|

| Negatif Sel. 1 | miR-122 (karaciğer) |

| Negatif Sel. 2 | miR-124 (nöron dışı nöral) |

| Negatif Sel. 3 | miR-142 (hematopoietik) |

| Mantık | AND: (miR-122 yok) AND (miR-124 yok) AND (miR-142 yok) |

| **Benzersizlik** | **3 miRNA ile negatif seleksiyon** |

Örnek 7.5 – "Sıkıştırılmış Faz" (7 Günde 3 Modalite)

| Faz | Zaman | Müdahale |

|:---|:---|:---|

| F1 | Gün 2-3 | XIST + CRISPRi (susturma) |

| F2 | Gün 4-5 | OSKM + DNMT3a (epigenetik reset) |

| F3 | Gün 6-7 | NAD+ + 5-HTP + Metformin (onarım) |

| **Benzersizlik** | **Down için 7 günde 3 farklı tedavi modalitesi** |

III. FONKSİYONEL EŞDEĞERLİK VE KAPSAM

Bu dokümanda tanımlanan her bir dizi ve yöntem için:

1. Hedef nükleik aside %80-100 homoloji gösteren tüm diziler
2. Aynı biyolojik etkiyi üreten tüm fonksiyonel varyasyonlar
3. Sayısal değerlerin ±20% içinde değiştirilmesi
4. Benzer taşıyıcılar, CRISPR enzimleri, uygulama yolları
5. PARP inhibitörlerinin tüm sınıfları
6. Negatif seleksiyon için tüm miRNA kombinasyonları
7. Zamansal gecikme devrelerinin tüm varyasyonları (12-120 saat)

Bu doküman kapsamında aşikâr varyasyon olarak kabul edilir ve patentlenemez.

IV. HUKUKİ BEYAN

Prior Art Statüsü: Bu doküman, **19 Mayıs 2026** itibarıyla kamuya açıklanmıştır. Bölüm II'deki **25 somut örnek** ve tüm aşikâr varyasyonları prior art teşkil eder.

Enablement: Bu dokümanda tanımlanan her bir yöntem için hedef gen, dizi, doz, taşıyıcı ve uygulama yolu somut olarak verilmiştir. Bu dokümanı okuyan bir moleküler biyolog veya genetikçi, bu 25 örneği laboratuvarda uygulayabilir.

Lisans: CC BY-NC-SA 4.0. Kamu hastaneleri, üniversiteler ve araştırma kurumları ticari olmayan amaçlarla kullanabilir. **Ticari kullanım yasaktır.**

V. SONUÇ

Bu doküman, Down Sendromu (Trizomi 21) tedavisi için **25 özgün ve daha önce tanımlanmamış** gen düzenleme ve epigenetik kombinasyon tanımlamaktadır.

Bu 25 kombinasyonun tamamı, bu dokümanın yayın tarihi itibarıyla patentlenemez hale gelmiştir.

> *"Unutulmamalıdır ki; hiçbir hisse senedi bir insanın sağlığından, hiçbir kâr marjı bir ailenin huzurundan daha değerli değildir. Hastalar ve halk, kârdan üstündür."*

/19 mayıs gençlik ve spor bayramınız kutlu olsun/

Muzaffer Enes Yünlü – Bağımsız araştırmacı

19 Mayıs 2026